

Diffúz alveolaris haemorrhagia szisztémás lupus erythematosusban

Kovács László dr., Simon Judit dr.¹, Kovács Attila dr., Pócsik Anna dr.², Boros István dr.³, Iványi Béla dr.⁴ és Pokorny Gyula dr.

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)

Belgyógyászati Intenzív Osztály (vezető: Rudas László dr.)¹

Radiológiai Klinika (igazgató: Palkó András dr.)²

Csongrád Megyei Önkormányzat Mellkasi Betegségek Szakkórháza

II. Tüdőgyógyászati Osztály (igazgató: Kraszkó Pál dr.)³

Pathológiai Intézet (igazgató: Mikó Tivadar dr.)⁴

A szerzők 120 gondozott szisztémás lupus erythematosus (SLE) betege közül kettőben keletkezett diffúz alveolaris haemorrhagia. Céljuk ennek a ritka, de súlyos manifesztációnak a bemutatása. Az 1. beteg 66 éves, a 2. beteg 22 éves nőbeteg, mindkettőjükénél kiterjedt szervi érintettséggel, köztük diffúz proliferatív lupus nephritisszel járó SLE állt fenn. A betegség diagnózisa előtt mindkettő anamnézisében szerepelt szteroidkezelésre múltó pneumonitis. A diagnózis után röviddel mindkét esetben rohamosan romló általános állapot mellett légzési elégtelenség, haemoptoe, akut anaemizálódás alakult ki. A tüdő radiológiai vizsgálata kétoldali diffúz, alveolaris jellegű transzparencia-csökkenést igazolt. Kortikoszteroid-kezelés mellett a pulmonalis vérzés átmenetileg megszűnt, azonban a betegek aktív SLE és kevert bakteriális és gombás fertőzés okozta sepsis következtében elhunytak. A boncolás az 1. betegben fibrotizáló alveolitist és alveolaris vérzést, a 2. betegben immunkomplexek által kiváltott alveolocapillaris gyulladást és alveolaris haemorrhagiát igazolt. A diffúz alveolaris haemorrhagia a SLE életveszélyes manifesztációja. Ennek felléptét szteroidkezelésre szűnő pneumonitis előzheti meg. Fontos az aktív diagnosztikus ténykedés, az intenzív észlelés és az agresszív immunosuppresszív kezelés. Elengedhetetlen a szekunder infekciók korai felismerése és határozott kezelése. A legnehezebb feladatnak a fenti kezelések optimális összehangolását tartják.

Kulcsszavak: szisztémás lupus erythematosus, diffúz alveolaris haemorrhagia, haemoptoe, kortikoszteroid, cyclophosphamid, sepsis

Diffuse alveolar haemorrhage is systemic lupus erythematosus. Of the 120 systemic lupus erythematosus (SLE) patients treated by the authors, two have developed diffuse alveolar haemorrhage. The authors' objective is to present this rare, but severe manifestation. Patients 1 and 2 were 66- and 22-year old women, respectively. Both had SLE with multi-organ involvements including diffuse proliferative lupus nephritis. Before the diagnosis of the disease, both patients had experienced pneumonitis that resolved on corticosteroid treatment. Soon after the diagnosis, respiratory failure, haemoptoea and acute anaemia developed, accompanied by a rapid deterioration in the general condition. Chest radiographs revealed bilateral, diffuse, alveolar infiltrates. The pulmonary haemorrhage temporarily ceased in response to corticosteroid treatment, but both patients later died in consequence of active SLE and mixed bacterial and fungal sepsis. Post mortem examination demonstrated fibrosing alveolitis and alveolar bleeding in Patient 1, and an immune complex deposition-induced alveolocapillary inflammation with alveolar haemorrhage in Patient 2. Diffuse alveolar haemorrhage is a lifethreatening manifestation of SLE. Its onset may be preceded by episodes of pneumonitis resolving on corticosteroid treatment. An active diagnostic workup, intensive observation and aggressive immunosuppressive treatment are the cornerstones of the management. The early detection and the active treatment of secondary infections are obligatory. The authors consider the most difficult challenge to be the optimum coordination of the above treatment modalities.

Key words: systemic lupus erythematosus, diffuse alveolar haemorrhage, haemoptoea, corticosteroid, cyclophosphamide, sepsis

A diffúz alveolaris haemorrhagia a szisztémás lupus erythematosus (SLE) ritka, de életveszélyes manifesztációja, mely akutan kialakuló és progrediáló dyspnoeal, hypoxaemiával, haemoptoeal és anaemizálódással jár. Fizikális vizsgálattal általában mindkét tüdőfél felett diffúzan hörgi légzés, illetve apró hólyagú szörtyzöregyek hallhatók, a mellkasröntgen-felvételen kiterjedt, összefolyó alveolaris jellegű transzparenciacsökkenés

látható (3, 9, 10, 12, 21). A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, I. Belgyógyászati Klinikáján a 120 gondozott SLE-os beteg közül 2-ben (1,7%) alakult ki tüdővérzés és az intenzív kezelés ellenére mindketten meghaltak. Esetismertetésünk kapcsán szeretnénk bemutatni e súlyos megjelenési formát, és feldolgozni a tanulságokat. Hasonló témájú hazai közlésről nincs tudomásunk.

Esetismertetés

Morfológiai vizsgálati módszerek

A vesebiopsziás szövetmintákat fénymikroszkóppal speciális festésekkel (perjódsvav-Schiff [PAS], Crossmon- és AFOG-trikróm, Jones-ezüst), direkt immunfluoreszcens (DIF) technikával (IgG, IgA, IgM, C3, C1q, kappa, lambda, fibrinogén), valamint elektronmikroszkóppal vizsgáltuk. Az autopsziás szervkímetszéseken fénymikroszkópos vizsgálat (speciális festések: vese: PAS, Crossmon; tüdő: PAS, Crossmon, elastica, berlinikék), immunkomplexek kimutatására DIF-vizsgálat és elektronmikroszkópos vizsgálat (11) történt.

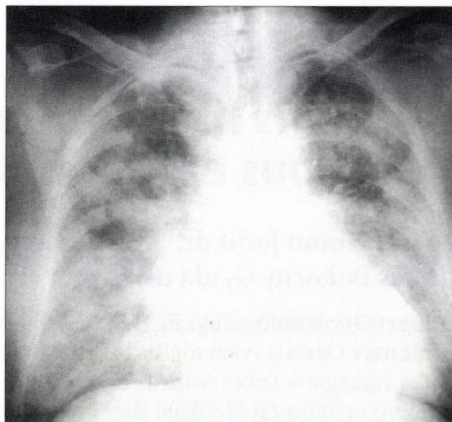
1. beteg

66 éves nőbeteg, akinek SLE betegségét polyarthrit, Coombs-pozitív haemolyticus anaemia, leukopenia, nephritis, LE-sejt, antinukleáris antitest (ANA), anti-dsDNA, anti-SSA, anti-U1 RNP antitest-pozitivitás, csökkent C3-complement (35 mg%) szint alapján 1995 októberében kóriméztük. A vesebiopsziás mintában diffúz proliferatív lupus glomerulonephritis látszott, az aktivitást drótkacs-laesio, hyalinthrombusok, a glomerulusok 17%-ában fibrocellularis félholdak, valamint gócos tubulointerstitialis nephritis jelezte. A DIF-vizsgálat mesangialis és perifériás szemcsés IgG, IgA, IgM, C3 és C1q, az arteriolákban C3 és IgM, a tubulusok 50%-ában a basalis membránok mentén szemcsés IgG- és C1q-festődést mutatott ki. Az immunkomplexek elhelyezkedését az elektronmikroszkópos vizsgálat megerősítette. Kortikoszteroid-kezelést kezdtünk (prednisonol, 50 mg/nap).

Egy hónappal később haemoptoe, dyspnoe lépett fel, a mellkasröntgen-felvételen kiterjedt, puhagócos beszűrődés alakult ki. A köpetből és bronchusmosó folyadékból az ismételt vizsgálatok során egy alkalommal *H. influenzae* tenyésztett ki. Koch-tenyésztés kórokozót nem igazolt, a bronchoszkópia során diffúz vérzés látszott a kislégutak felől, tüdőbiopszia nem történt. Antibiotikus és antimycoticus kezelés mellett a szteroidkezelést folytattuk, melynek következtében a panaszok megszűntek, a tüdőinfiltrátumok felszívódtak.

10 nappal később ismét dyspnoe, haemoptoe lépett fel, amely azonban néhány óra alatt igen súlyossá vált, emiatt ismételt felvételre került, az intenzív osztályra. Jelentős anaemiát észleltünk, a mellkasfelvételen kiterjedt kétoldali alveolaris jellegű infiltrátum látszott (1. ábra). A nagyfokú légzési elégtelenség miatt respirátorkezelést indítottunk. Az egyes trachea-, illetve bronchusváladék-tenyésztések során többféle baktérium tenyésztett, gomba nem volt kimutatható. A beteg vese-funkciója kezdetben normális volt, véralvadási zavar nem állt fenn. A klinikai kép SLE okozta diffúz alveolaris haemorrhagia mellett szólt, így nagy dózisú szteroidkezelést (napi 250 mg methylprednisolon) kezdtünk antibiotikum védelemben, amely mellett a tüdő radiológiai képe kezdetben ismét javult. Ezzel szemben a vesefunkció rohamosan romlott, ugyanakkor a folyamatos parenterális vérnyomáscsökkentő kezeléssel se nehezen befolyásolható magas vérnyomás mellett nagy kiterjedésű agyvérzés alakult ki. A beteg befolyásolhatatlan több szervi elégtelenség következtében, septicus állapotban, 15 napos észlelés után elhunyt.

A boncolás során a 2600 g tömegű tüdőben gócos vérzések és pneumoniára utaló törekeny, légtelen gókok látszottak. A vesék tömege 420 g volt, az agy (1400 g) jobb parietalis és occipitalis lebenyében egy 10 × 7 × 5 cm-es roncsoló vérzés helyezkedett el, a kisagyi mandulákon az öreglyuk benyomata kifejezett volt. A 350 g tömegű lépben septicus lobosodás keletkezett. A tüdő hisztológiai vizsgálata során kiterjedt friss és régebbi gócos intraalveolaris vérzés, hyalinmembrán-képződés, enyhe, gócos septalis fibrosis, valamint *Candida albicans* tartalmazó abscedáló, necrotizáló bronchopneumonia mutatkozott. A vesében glomerulonephritises kép mellett a parenchymában elsősorban *Candida albicans* is tartalmazó gennyes gókok, a lépben hagymalevelű rajzolatú artériák, a pericardium enyhe fibroticus megvastagodás látszott. A csontvelő hypocellularis volt. DIF-vizsgálat a tüdőről nem készült, a vesében a biopsziás észlelettel egyező immunkomplex depozíciót igazolt. A tüdő elektronmikroszkópos vizsgálata során, bár az értékelést az autolízis erősen korlátozta, az alveolocapillaris



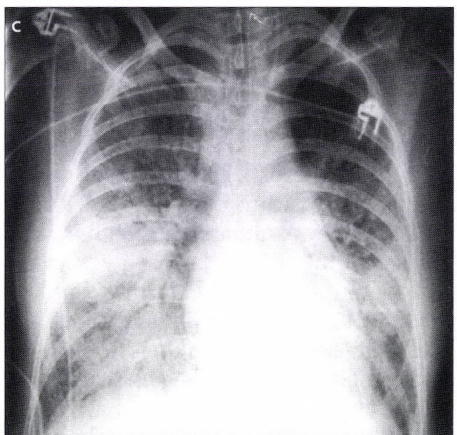
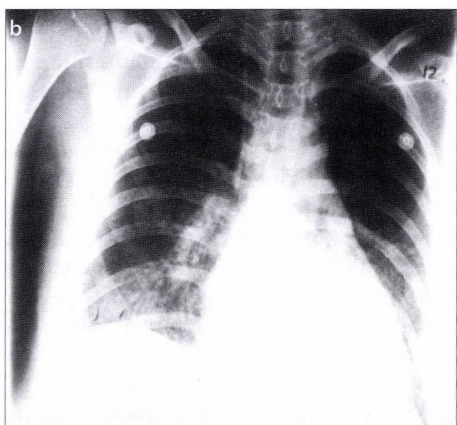
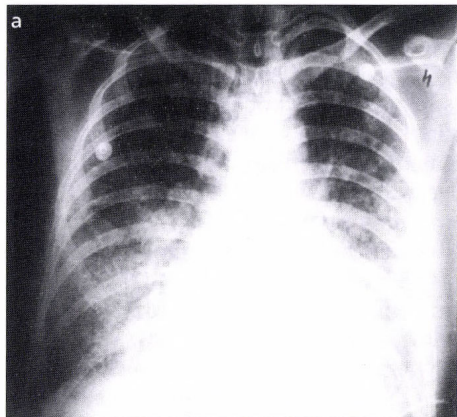
1. ábra: Az 1. beteg A-P mellkasfelvétele
Diffúz tüdővérzés jeleként diffúz, kétoldali, alveolaris jellegű transzparenencia-csökkenés látható

basalis membránok mentén immunkomplexeket nem lehetett kimutatni. A halál okát patológiailag is apoplexia és agyödéma következtében kialakult kisagyi herniatio volt. Az alaphatalom a több szervet (tüdő, vese, érrendszer) érintő aktív SLE volt, a tüdőérintettség fibrotizáló alveolitist és alveolaris vérzést eredményezett. Ezekhez következményes elváltozásként gombás sepsis társult, melynek részjelenségei a gombás pneumonia, apostematosus pyelonephritis és splenitis voltak.

2. beteg

22 éves nőbeteg, aki 1994-ben és 1996-ban már feküdt tüdőgyógyintézetben gyulladásos tüdőinfiltrátum miatt. A mikrobiológiai vizsgálatok egyik esetben sem igazoltak kórokozót. Az 1996-ban kialakult pneumonitis kapcsán került sor CT-vizsgálatra, amely alveolitist mutatott. Szteroidkezelés (napi 32 mg methylprednisolon, utóbb fokozatosan csökkentve, majd elhagyva) mellett teljes klinikai gyógyulás következett be, a kontroll CT-vizsgálat során enyhe tüdőfibrosis látszott az alveolitist teljes megszűnése mellett. 1995-ben oligoarthritis miatt elvégzett LE-sejt és ANA-vizsgálatok negatív eredményűek voltak. Ízületi tüneteinek ismételt jelentkezése, tisztázatlan eredetű anaemia és láz miatt 1997 elején újabb vizsgálatokra került sor, ennek során diagnosztizáltuk betegségét Coombs-pozitív haemolyticus anaemia, leukopenia, pericarditis, polyarthrit, proteinuria, valamint LE-sejt, ANA, anti-dsDNA, anticardiolipin, anti-U1 RNP és anti-Sm autoantitest pozitivitás alapján. Ekkor kis adag szteroid (32 mg methylprednisolon/nap) adására láztalanra vált, és ízületi panaszai is lényegesen csökkentek. Ezt követően került sor a vesebiopsziára, amely diffúz proliferatív glomerulonephritist igazolt aktivitási jelekkel: dróthurok-laesio, hyalinthrombus, fibrinthrombus, a glomerulusok 7%-ában sejtes félhold. A DIF-vizsgálat mesangialis és perifériás szemcsés IgG, IgA, IgM, C3 és C1q, az arteriolák falában C3 festődést mutatott, a tubulointerstitium negatív volt. Elektronmikroszkóppal mesangialis, subendothelialis és elvéve subepithelialis depositumok, az endothelsejteken tubuloreticularis testek látszottak. A vesemánifesztáció miatt infúziós lökéskezelésben (3 egymást követő napon 375 mg methylprednisolon, a negyedik napon 600 mg cyclophosphamid) részesült.

9 nap múlva sürgősséggel ismételt felvételre került az intenzív osztályra egyre fokozódó nyugalmi dyspnoe, hőemelkedés, anaemizálódás, kevés vörös köpet ürítése és jelentős általános állapotrosszabbodás miatt. A mellkasröntgen-felvétel mindkét tüdőfelet érintő diffúz, masszív, alveolaris jellegű transzparenencia-csökkenés látszott (2/a ábra). Vizsgálatai jelentős anaemiát mutattak haemolysis nélkül, valamint igen jelentős proteinuriát (5–8 g/nap) és szemfenéki vasculitist. DIC, illetve egyéb véralvadási zavar a laboratóriumi leletek alapján kizárható volt. A kezdeti köpet bakteriológiai tenyésztések negatív eredményt adtak, és friss EBV, CMV, toxoplasma,

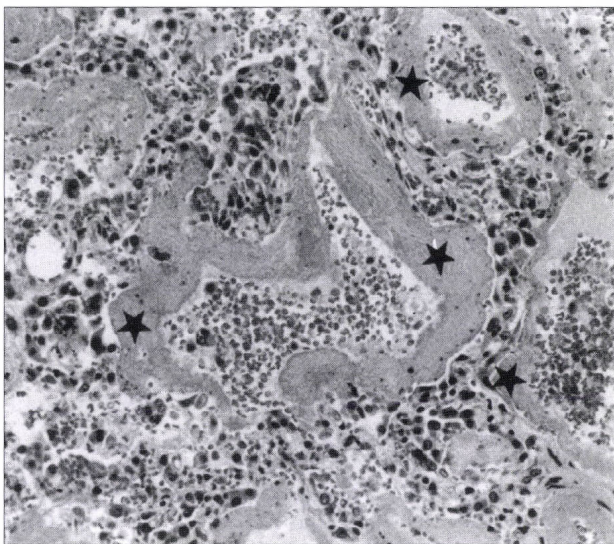


2. ábra: Az 2. beteg A-P mellkasfelvételei
a) Kiterjedt, kétoldali, puhagócos infiltrátumok diffúz alveolaris vérzés jeleként.
b) 10 nappal később a korábbi infiltrátumok helyén csak enyhe reticularis rajzolatfokozódás látszik a tüdőbasisokon. Basalisan pangásos érrajzolat, valamint balra megnagyobbodott szívárnyék látható még.
c) A 3 nappal később készült felvételen recidív vérzés látható, jobb oldalon lateralisán, a hilus magasságában masszív, homogén, pneumóniának megfelelő transzparencia-csökkenés ábrázolódik. Emellett bal oldalon is foltos beszűrődés mutatkozik, valamint mindkét oldalon kifejezett reticularis és aprógócos árnyékok

mycoplasma-, varicella-fertőzést is kizártunk. A klinikai kép az alapbetegség aktiválódása és súlyos pulmonalis manifesztációja mellett szólt, emiatt a methylprednisolon adagját napi 1000 mg-ra emeltük.

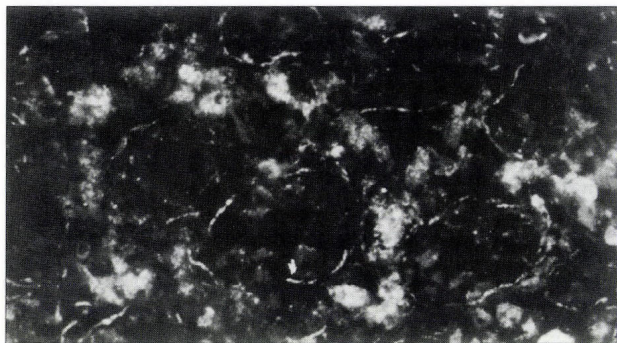
Ennek hatására kezdetben a tüdőképek klinikailag és radiológiailag is javulást mutatott, 13 nap elteltével az infiltrátum gyakorlatilag eltűnt (2/b ábra), a mellkasfelvételen finom, reticularis rajzolatfokozódás mellett basalisan pangásos érrajzolat, és balra jelentősen megnagyobbodott szívárnyék látszott. Ugyanakkor azonban a garatváladékból, köpetből és vizeletből vegyes baktériumflóra és gomba tenyésztett ki. Emiatt váltott antibiotikus kezelés mellett antimycoticus kezelést adtunk, a szteroidadagot pedig fokozatosan napi 250 mg methylprednisolonra csökkentettük.

Már javuló közérzet és általános állapot mellett azonban igen gyorsan ismét diffúz alveolaris haemorrhagia jelentkezett. A beteg állapotát súlyosbította a jobb tüdőfélben megjelenő masszív, homogén, körülírt infiltrátum (2/c ábra), és a gombasepsisnek megfelelő klinikai kép. Szisztémás antimycoticus kezelés, antibiotikum-váltás, ismételten napi 1 g-ra felemelt methylprednisolon ellenére a beteg általános állapota rohamosan romlott, hamarosan respirátorkelés vált szükségessé, majd befolyásolhatatlan hypoxia, masszív tüdővérzés következtében három nap múlva betegünk meghalt.



3. ábra: Diffúz alveolaris haemorrhagia képe a 2. beteg tüdejéből készült fénymikroszkópos metszeten
Az alveolusokban vastag hyalinmembránok (csillag), vörösvértestek, interalveolarisan haemosiderin-tartalmú macrophagok.
Trikróm festés, 40× nagyítás

A boncolási lelet főbb eltérései: a 2100 g tömegű tüdőben összefolyó vérzések, 2–5 cm átmérőjű vérzéses infarctusok, akut purulens bronchitis és kétoldali akut fibrines pleuritis; 400 g tömegű vesék; az agy (1320 g) féltekéinek minden lebenyében 0,2–0,3 cm átmérőjű gócos vérzések és lágyulások, a kisagy jobb lebenyében 2 × 1 × 1 cm-es vérzéses lágyulás. Fénymikroszkóppal a tüdőben alveolaris haemorrhagia és haemosiderin-depozíció, hyalinmembrán-képződés, az interalveolaris septumok szakadása, valamint az interalveolaris terek gócos kiszélesedése látszott (3. ábra). Az utóbbit kollagénszaporulat, mononukleáris lobsejtes és plazmasejtes beszűrődés és haemosiderin-depozíció okozta. A nodularis vérzéses infarctusokat angioinvasív aspergillosis hozta létre. A kiserekben elvéve lobsejtes beszűrődés és enyhe intimalis fibrosis mutatkozott. Egyéb szervek szövettani eltérései: a glomerulusok 20%-ában félholdképződéssel járó diffúz proliferatív glomerulonephritis; az agyban, májban, vesében, myocardiumban angioinvasív aspergillosis; a pericardiumon enyhe fibrosus megvastagodás;



4. ábra: A 2. beteg tüdejéről készült immunfluoreszcens felvétel

Finom szemcsés IgG-festődés az alveolaris basalis membránok mentén (nyíl). 40× nagyítás

hypocellularis csontvelő. DIF-vizsgálattal a tüdő alveolocapillaris basalis membránjai mentén IgG- és C1q-tartalmú immunkomplexek (4. ábra), a vesében mesangialis és perifériás IgG- és C1q-pozitivitás, a bőrben pedig a dermoepidermalis junctio mentén szemcsés IgG-festődés igazolódott. A boncolás szerint a halált pulmonalis vérzés és haemorrhagiás-necrotizáló gombás pneumonia következtében fellépő légzési elégtelenség, valamint anigoinvasív aspergillus sepsis együttesen okozta. Alapbetegség a tüdő- és veseérintettséggel, valamint több szervben immunkomplex kisérvasculitis jeleivel járó SLE. A tüdőérintettség immunkomplex-depozíció kiváltotta alveolocapillaris gyulladásban és alveolaris vérzésben nyilvánult meg. A hypocellularis csontvelő a citosztatikus kezelés következménye, illetve a gombasepsis részjelensége egyaránt lehett.

Megbeszélés

A SLE-ben kialakuló diffúz alveolaris haemorrhagia az irodalmi adatok szerint ritka szervi manifesztáció: a betegek 2–6%-ában jelentkezik (3, 9, 15, 20) és mortalitása 50–80%-os (3, 6, 9, 10, 12, 15, 16, 20, 21). Gyorsan kialakuló dyspnoe, légzési elégtelenség, haemoptoe, más-
sal nem magyarázható akut anaemizálódás, valamint a mellkasröntgen-felvételen látható diffúz, finom, alveolaris jellegű transzparenencia-csökkenés jellemzi. A diffúz tüdővérzés elsősorban olyan betegekben lép fel, akiknek betegsége aktív, és egyéb maior manifesztációkkal (renalis, cerebialis és cardialis) is jár (12).

A haemoptoe még ismert SLE-s betegek esetén is differenciáldiagnosztikai problémát jelent. Mivel általában immunszupprimált betegekről van szó, a szóba jövő lehetőségek között első helyen állnak az infekciók, különösen az angioinvasív, haemorrhagiát is okozó fertőzések, mint *Pseudomonas aeruginosa*, Cytomegalovírus, influenzavírus, legionella, aspergillus, *Mycobacterium tuberculosis*. A véres köpetürítés ugyanakkor lehet thrombocytopenia, pulmonalis embolia, pangásos szívélétlenség, uraemia, gyógyszer mellékhatás (például methotrexat, cyclophosphamid), disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC), valamint oxigéntoxicitás következménye is.

Mivel igen különböző kezelést igénylő kórállapotokról van szó, fontos a rendkívül gyors diagnosztikus ténykedés. A pontos anamnézisz felvétel után máj- és vese-funkciós, vérkép-, valamint koagulációs vizsgálatok mellett a köpet, illetve szükség esetén bronchoalveolaris lavage segítségével nyert bronchusváladék rutin és

speciális bakteriológiai vizsgálatára van szükség (19). *Mycobacterium tuberculosis* gyors teszt és vírusszero-
logiai, illetve -tenyésztési vizsgálatok elvégzése is indokolt, továbbá szükség esetén echocardiographiás, illetve tüdőszcintigráfiás vizsgálat is elvégzendő. Tisztázatlan esetekben a transbronchialis vagy nyitott tüdőbiopsziának fontos helye van a szövettani diagnózis felállításában. Különösen érvényes ez azokban az esetekben, amikor a tüdővérzés még nem diagnosztizált SLE-s betegben jelentkezik, illetve akiknél a SLE irányában végzett szerológiai vizsgálatok negatív eredményt adtak.

Az irodalmi közlések a SLE okozta diffúz tüdővérzés kezelésében egybehangzóan a nagy adagú szteroid (≥ 250 mg/nap methylprednisolon) adásának szükségességét hangsúlyozzák. Emellett kiemelik, hogy cyclophosphamid infúziós kezelés alkalmazása javítja a túlélés esélyeit (1, 6, 10, 12, 14), bár egy friss, nagy esetszámot feldolgozó közlemény éppen emelkedett mortalitást írt le cyclophosphamiddal kezelt betegekben (21). A klinikailag súlyos, kifejezett aktivitással, magas keringő antitestszinttel járó SLE-ben a plazmaferézis szükségessége felmerül, de egyértelmű terápiás előnyt a tüdővérzés vonatkozásában az eddigi analízisek nem igazoltak (7, 21).

A diffúz alveolaris haemorrhagia patológiai háttere nem teljesen tisztázott. A közleményekben az intraalveolaris haemorrhagia és haemosiderin-tartalmú macrophagok mellett az esetek egy részében pulmonalis capillaris látszott. Ez döntően neutrofil granulocitákból álló gyulladásos infiltrációval jellemezhető, melyet a septumok gyulladásos kiszélesedésével, feltöredezésével, interstitialis elasztikus és kollagénrost-felszaporodással, az alveolusokban fibrines exsudattal, valamint hyalin-membrán-képződéssel járó diffúz alveolaris károsodás kísért (4, 6, 17, 21). Az esetek másik részében úgynevezett „tisztá” vérzést (bland haemorrhage) írtak le, ahol az intraalveolaris vérzésen kívül egyéb lényeges fénymikroszkópos eltérés nem látszott (1, 3, 5, 14, 16). Hasonlóképpen nem egységesek a DIF- és elektronmikroszkópos vizsgálatok eredményei, mivel az alveolocapillaris basalis membrán mentén változó gyakorisággal mutatnak ki immunkomplex depositumokat (3, 4, 5, 6, 14, 17, 20, 21). Nem tisztázott, hogy azokban az esetekben, ahol immunkomplexek nem mutathatók ki, milyen patomechanizmus vezet tüdővérzéshez. Az alveolaris mikrocirkuláció gyulladásos károsodása mindkét betegünkben megfigyelhető volt, ezt 2. betegünkben az immunkomplexek alveolocapillaris lerakódása válthatta ki.

A két beteg kórtörténete – egybehangzóan az irodalmi adatokkal – azt példázza, hogy SLE-ben a pulmonalis haemorrhagia akut életveszélyt jelent, ezért gyors diagnosztikus ténykedést kell folytatni, és intenzív körülmények között azonnali és agresszív kezelést kell kezdeni. Bár interkurrens infectio biztos kizárása kezdetben csaknem lehetetlen, a SLE okozta diffúz alveolaris haemorrhagia diagnózisát támogathatja az, amit mindkét betegünk esetében tapasztalhattunk, hogy a súlyos tüdőképet a betegség extrapulmonalis tüneteinek kifejezett fellángolása is kíséri. A 2. betegben ezt a kifejezett proteinuria, a nagy transzfúziós igényű anaemia, a korábban nem észlelt szemfenéki vasculitis, valamint neurológiai tünetek megjelenése jelezte.

A típusos klinikai kép ellenére ez a beteg jelentett nagyobb differenciáldiagnosztikai problémát. Mivel ál-

lapotában korábban kisadag szteroid adására jelentős klinikai javulás következett be, majd a nagyadag infúziós szteroid + cyclophosphamid lökéskezelés után hamarosan drámai klinikai romlás jelentkezett, felmerült bennünk, hogy esetleg a cyclophosphamid toxikus mellékhatásával állunk szemben. Az irodalom a cyclophosphamid pulmonalis toxikus hatásai közül beszámol interstitialis pneumonitis, valamint egy beteg esetében akut, nem cardialis eredetű tüdőödéma kialakulásáról (2, 8, 13, 18). Bár ezek a mellékhatások igen ritkák, de egy adott beteg esetén ezek lehetőségére is gondolnunk kell. A feltételezett toxikus mellékhatás elsősorban kizáróos diagnózis, bár az irodalomban leírt szövettani kép (lymphocytás és histiocytás infiltratio, fibroblast-proliferáció, endothelsejt-duzzadás) jó biopsziás mintavétel mellett támogathatja ezen jelenség fennálltát (2, 8). Mindezek alapján úgy véljük, hogy bármely kérdéses klinikai szituációban a bronchoalveolaris lavage (különösen infectio, malignitás gyanúja esetén) vagy a nyitott, esetleg transbronchialis tüdőbiopszia (nem teljesen tisztázott diagnózis esetén) elvégzése minél hamarabb indikált.

Figyelemre méltó, hogy a fatálisnak bizonyult pulmonalis haemorrhagia egyik betegünk esetében sem a tüdőérintettség első jelentkezése volt. Az 1. beteget 3 héttel, a 2. beteget 3 évvel, illetve 6 hónappal korábban sikeresen kezelték kortikoszteroiddal autoimmun eredetűnek tartott tüdőinfiltrátum miatt. Fontos tanulság, hogy olyan betegben, akinél szisztémás autoimmun betegség fennállása korábban nem volt ismert, szteroidra szűnő pulmonalis infiltrátum esetén részletes immunológiai vizsgálatokat kell végeznünk, hogy a háttérben álló alapbetegséget minél előbb kimutassuk. Ezen vizsgálatok eredményeinek kezdeti negativitása azonban nem zárja ki az immunpatogenezisű kórkép lehetőségét, amint azt 2. betegünk esetében is láttuk. Ennek a betegnek a kórtörténete arra is felhívja a figyelmet, hogy a recidiváló, szteroidkezelésre reagáló pneumonitis drámai gyorsasággal átcsaphat súlyos tüdővérzést okozó alveolaris capillaritisbe, aminek kuratív kezelése már lényegesen nehezebb. A recidívahajlam miatt az ilyen betegek nagyon szoros követése elengedhetetlen, és a klinikai kép függvényében tartós, effektív dóziszú fenntartó szteroidkezelés is minden esetben megfontolandó.

A halálos kimenetelhez mindkét betegnél közvetlenül hozzájárult a kezelés szövődményeként kialakult igen súlyos bakteriális és gombasepsis. E szövődmények az optimális kezelés megválasztását rendkívül nehézé teszik. Az immunszuppresszió következtében fokozott a bakteriális infectio veszélye, amely miatt antibiotikumok adása szinte elkerülhetetlen, ez azonban a szervezet kompenzált mikroflóráját megbontva a gombás felülfertőzést segíti elő, melynek generalizálódása immunszuppresszió mellett rendkívül gyors. A lehetőleg célzott antibiotikus kezelés mellett úgy gondoljuk, hogy törekedni kell a mycoticus felülfertőződés korai felismerésére, és annak első jelei esetén szisztémás antimycoticus kezelést is kell indítani. A SLE-ben kialakuló, életve-

szélyes diffúz pulmonalis haemorrhagia diagnosztizálásának és kezelésének megannyi nehézsége között is különösen nagy feladat jövőbeni hasonló betegeink kezelése során az agresszív immunszuppresszív kezelés mellett a megfelelő antimikrobás védelem biztosítása, az immunszuppresszív szerek megfelelő adagolásának és a potenciálisan szintén életveszélyes opportunisták elleni küzdelemnek az összehangolása.

IRODALOM: 1. Abud-Mendoza, C., Diaz-Jouanen, E., Alarcón-Segovia, D.: Fatal pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Occurrence without hemoptysis. *J. Rheumatol.*, 1985, 12, 558–561. – 2. Allen, J., Cooper, D., White, D. A. és mtsa: Drug-induced pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, 133, 321–340. – 3. Carrette, S., Macher, A. M., Nussbaum, A. és mtsa: Severe, acute pulmonary disease in patients with systemic lupus erythematosus: ten years of experience at the National Institutes of Health. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1984, 14, 52–59. – 4. Churg, A., Franklin, W., Chan, K. L. és mtsai: Pulmonary hemorrhage and immune-complex deposition in the lung. Complications in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1980, 104, 388–391. – 5. Desnoyers, M. R., Bernstein, S., Cooper, A. G. és mtsa: Pulmonary hemorrhage in lupus erythematosus without evidence of an immunologic cause. *Arch. Intern. Med.*, 1984, 144, 1398–1400. – 6. Eagen, J. W., Memoli, V. A., Roberts, J. L. és mtsai: Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Medicine*, 1978, 57, 545–560. – 7. Erickson, R. W., Franklin, W. A., Emlen, W.: Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1994, 24, 114–123. – 8. Gould, V. E., Miller, J.: Sclerosing alveolitis induced by cyclophosphamide: ultrastructural observation on alveolar injury and repair. *Am. J. Pathol.*, 1975, 81, 513–530. – 9. Green, R. J., Ruoss, A. J., Kraft, S. A. és mtsai: Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Chest*, 1996, 110, 1305–1316. – 10. Hunninghake, G. W., Fauci, A. S.: Pulmonary involvement in collagen vascular diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1979, 119, 471–503. – 11. Iványi, B., Lászik, Z.: Postmortem immunofluorescence and electron microscopy for diagnosing immune complex disease. *J. Histotechnol.*, 1992, 15, 23–26. – 12. Leatherman, J. W.: Immune alveolar hemorrhage. *Chest*, 1987, 91, 891–897. – 13. Malik, S. W., Myers, J. L., DeRemee, R. A. és mtsa: Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 154, 1851–1856. – 14. Marino, C. T., Pertschuk, L. P.: Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Arch. Intern. Med.*, 1981, 141, 201–203. – 15. Matthey, R. A., Schwarz, M. I., Petty, T. L. és mtsai: Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine*, 1974, 54, 397–409. – 16. Mintz, G., Galindo, L. F., Fernandez-Diez, J. és mtsai: Acute massive pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1978, 5, 39–50. – 17. Myers, J. L., Katzenstein, A. A.: Microangiitis in lupus-induced pulmonary hemorrhage. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1986, 85, 552–556. – 18. Sen, R. P., Walsh, T. E., Fisher, W. és mtsa: Pulmonary complications of combination therapy with cyclophosphamide and prednisone. *Chest*, 1991, 99, 143–146. – 19. Stover, D. E., Zaman, M. B., Hajdu, S. I. és mtsai: Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Ann. Intern. Med.*, 1984, 101, 1–7. – 20. Travis, W. D., Colby, T. V., Lombard, C. és mtsa: A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1990, 14, 1112–1125. – 21. Zamora, M. R., Warner, M. L., Tuder, R. és mtsa: Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival and outcome. *Medicine*, 1997, 76, 192–202.

(Kovács László dr., Szeged, Pf. 469. 6701)

„Bármily hatalmasak legyenek is közkórházunk célszerűen megépített téglavárai, és bármily tökéletesek és mintaszerűek annak technikai berendezései, orvosi lelkünk soha nem lehet elég alázatos és szolgálatkész ahhoz, hogy az intézmény létesülése szellemében mindig méltó maradjon a szenvedő emberiség bizalmára.”

Pető Ernő